FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

PARIS VII

-:-:-:-:-:-:-:-

ANNEE 1972 N° 200

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Catherine BOSC

née MENE le 27 mai 1945 à Paris.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le 1972.

-:-:-:-

Etude des réactions d'hypersensibilité retardée à la tuberculine, au BCG mort, à la candidine, au CCB Pasteur et au dinitrochlorobenzène, dans 148 cas de tumeurs solides, avant traitement.

-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur JEAN BERNARD.

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

PARIS VII

-:-:-:-:-:-:-:-

ANNEE 1972 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Catherine BOSC

née MENE le 27 mai 1945 à Paris.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le 1972.

-:-:-:-

Etude des réactions d'hypersensibilité retardée à la tuberculine, au BCG mort, à la candidine, au CCB Pasteur et au dinitrochlorobenzène, dans 148 cas de tumeurs solides, avant traitement.

-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur JEAN BERNARD.

FACULTE DE MEDECINE PARIS - LARIBOISIERE - SAINT-LOUIS

PARIS VII

-:-:-:-:-:-:-:-

ANNEE 1972 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

Catherine BOSC

née MENE le 27 mai 1945 à Paris.

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le 1972.

-:-:-:-

Etude des réactions d'hypersensibilité retardée à la tuberculine, au BCG mort, à la candidine, au CCB Pasteur et au dinitrochlorobenzène, dans 148 cas de tumeurs solides, avant traitement.

-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur JEAN BERNARD.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A JEAN-PIERRE, A ALEXANDRE

A MA MERE, A MON PERE

Je remercie Monsieur le Professeur LUCIEN ISRAEL qui m'a proposé le sujet de ce travail et qui n'a cessé de me guider dans la réalisation de cette thèse.

J'exprime toute ma gratitude à Monsieur le Professeur JEAN BERNARD pour avoir bien voulu accepter de juger ce travail.

Mes remerciements vont aussi à Monsieur le Docteur Jean CROS-DECAM, ancien attaché à la clinique de la tuberculose de l'Hôpital Laënnec. Qu'il veuille trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour l'aide qu'il m'a apportée.

Enfin , je remercie tous mes camarades de la consultation de chimiothérapie :

Le Docteur Jean BOUTILLIER

Le Docteur Alain DEPIERRE

Le Docteur René COPPET

Madame Catherine ADONIS

pour l'aide sympathique qu'ils m'ont toujours apportée.

Déjà en 1926, A. JOUSSET (17) annonçait la suppression de l'allergie tuberculinique chez les cancéreux et M. RENAUD (23) observait aussi, que la cutiréaction à la tuberculine était quasi négative chez 18 patients porteurs de cancers avancés, alors qu'elle était positive chez 22 témoins sur 32.

De nombreuses investigations confirmèrent ces travaux (18.19.11.1.15.16) en démontrant l'anergie des cancéreux au test tuberculinique.

La dépression des réactions d'hypersensibilité retardée, explorant l'immunité de type cellulaire ne concernait d'ailleurs pas uniquement la tuberculine : elle fut démontrée pour des antigènes bactériens et viraux (18.19.21.27) des antigènes fongiques, des substances chimiques (10) et des homogreffes de peau.

En 1957, S. LEISKOWITZ (20) montra que la réponse immunitaire de type humoral était par contre conservée chez les cancéreux, même dans les cas avancés, si l'on administrait suffisamment d'antigène.

En 1965, A. SOLOWEY et F. RAPAPORT (24) proposent une batterie de tests antigèniques qui montrent que, si la streptokinase-streptodornase est l'agent le plus efficace pour la recherche de l'hypersensibilité retardée chez des sujets normaux, la tuberculine vient immédiatement après avec un pourcentage de 50 % pour ces témoins. Ce pourcentage s'effondre à 7 % chez les cancéreux, quelle que soit la localisation de la tumeur et son extension.

/...

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0017

D'autres tests explorant l'immunité cellulaire ont été pratiqués, notamment des tests de transformation lymphoblastique en présence de phytohémagglutinine, (25-26) tests qui sont également déprimés chez les cancéreux.

En 1971, E. LOPEZ-CARDOZO (5) explore l'immunité cellulaire et humorale sur une série de 82 cancers bronchiques avant traitement (et, pour une partie d'entre eux, pendant traitement chimiothérapique) par des tests de transformation lymphoblastique et des dosages des taux d'immunoglobulines : les résultats montrent que 30 % des cancers bronchiques, avant traitement, ont leurs défenses diminuées pour le test de transformation lymphoblastique et que ce pourcentage persiste pendant le traitement cytostatique.

Dans quelques cas, la poursuite du traitement a déterminé une reprise des réactions d'hypersensibilité retardée.

En outre, la médiane de survie des sujets négatifs au test de transformation lymphoblastique était plus courte que pour les sujets positifs.

Quant aux immunoglobulines, elles étaient pratiquement normales chez la plupart des malades avant traitement, variant très peu par la suite avec le traitement.

En 1967, L. ISRAEL (13) propose de positiver les tests tuberculiniques négatifs des cancéreux par des doses de BCG (de l'Institut Pasteur) quatre vingt fois

/...

supérieures à la dose vaccinante. Malgré le taux important d'échec de cette vaccination, le BCG a déterminé dans la quasi totalité des cas des réponses précoces inflammatoires voire nécrotiques au 8ème, 10ème jour. Ces phénomènes traduisent une hypersensibilité retardée et donc une réponse anamnestique. Il s'agissait de sujets à réponse atténuée qui avaient eu antérieurement des tests tuberculiniques positifs, et que l'évolution de la tumeur masquait, sans les faire entièrement disparaître.

En 1969, E. RODRIGUEZ PARADISI (22) étudie des transferts de leucocytes sains et obtient une repositivation partielle des tests d'hypersensibilité retardée par ce procédé.

G. BARSKY (3) en 1971 a étudié l'évolution de l'immunité cellulaire spécifique chez des animaux porteurs de tumeurs antigéniques, en fonction de la croissance de ces tumeurs et de leur traitement. En confrontant in vitro des cellules tumorales cibles avec des cellules lymphoïdes récoltées par lavages péritonéaux, dans trois systèmes Hôte-tumeur, il a été observé, dans tous les cas de la croissance tumorale une amorce d'immunité spécifique cellulaire, qui disparaissait ensuite avec la croissance des tumeurs. Toutefois l'immunité cellulaire réapparaissait spontanément deux à trois semaines après l'ablation chirurgicale de la tumeur.

Cette réapparition spontanée de l'immunité cellulaire après intervention avait déjà été testee in vitro en 1969 par L. ISRAEL (14) dans 80 cas de cancers bronchiques primitifs.

/...

- Sur 8 malades positifs à la tuberculine avant intervention, 7 l'étaient restés. Un seul s'était négativé, après intervention.

- Sur 72 malades négatifs à la tuberculine avant intervention, 39 l'étaient restés, mais 33 s'étaient positivés (soit 45,8 %) après intervention.

Cette repositivation prouve bien que la négativité préopératoire était due à une inhibition temporaire de l'immunité de type cellulaire et conduit à l'hypothèse que la défaillance fonctionnelle des lymphocytes est, pour la moitié des cas, sous la dépendance de la tumeur elle-même. Certaines tumeurs paraissent donc capables de se défendre, non pas en affaiblissant leur antigénicité mais en altérant les fonctions des cellules chargées de les reconnaître et de les détruire (14).

. F. EILBER et D. MORTON (9) décrivaient les mêmes résultats en 1970.

. En 1971, les travaux de E. HERSH (12) montrent que dans les leucoses aigues :

1° - 85 % des malades ayant des réactions d'hypersensibilité retardée normales à une batterie d'antigènes ont une rémission complète.

/...

2° - Les malades anergiques ont une rémission complète dans seulement 25 à 50 % des cas.

3° - In vitro le test de transformation blastique des lymphocytes en présence de phytohémagglutinine, avant et après traitement, montre une diminution du taux de transformation chez les malades non guéris.

4° - L'évolution des tests sous traitement permet de séparer les malades en deux groupes :

a) les sujets anergiques qui sous traitement positivent leurs tests et guérissent.

b) les malades qui restent anergiques sous traitement et qui ne guérissent pas.

5° - L'évolution sérieuse de l'immunité cellulaire permet donc le pronostic dans les leucoses aigües.

/...

Nous avons donc soumis à une batterie d'antigènes explorant l'immunité cellulaire, et avant traitement, 148 malades porteurs de tumeurs solides, afin de contrôler leurs réponses d'hypersensibilité retardée.

MATERIEL et METHODES

Les malades étudiés sont ceux de la consultation de chimiothérapie du Professeur Agrégé Lucien ISRAEL, à l'hôpital Lariboisière à Paris, tous donc des malades ambulatoires.

Il s'agit de 148 cancéreux de tous âges (entre 20 ans et 83 ans), hommes et femmes, porteurs de tumeurs solides, répartis selon le stade d'évolution de leur maladie au moment du testing, et avant qu'aucun traitement n'ait été entrepris.
Ainsi a-t-on pu considérer cinq groupes :

1 - les cancers disséminés
2 - les cancers localisés inopérables
3 - les cancers localisés avant une exérèse devant se révéler satisfaisante.
4 - les cancers réséqués complètement, sans récidive ni métastase.
5 - les cancers en période récidive.

Chaque groupe a de plus été examiné en fonction de la localisation de la tumeur.

/...

En raison du faible échantillonnage dans certaines localisations, ont été groupés en "diverses localisations".

- 11 cancers du sein
- 11 cancers du colon
- 11 cancers de la sphère ORL
- 3 cancers de la peau
- 1 cancer de la prostate
- 6 cancers du col utérin
- 2 cancers de l'ovaire
- 8 cancers de l'estomac
- 1 cancer de l'oesophage
- 1 cancer testiculaire
- 1 cancer de la vessie
- 1 maladie de Hodgkin
- 7 sarcomes (Ostéosarcome - chondrosarcome - myosarcome - réticulosarcome).
- 2 cancers du rein
- 1 fibroblastome
- 1 cas de métastases cérébrales d'origine inconnue.

soit 68 malades au total.

Dans tous les cas, le type histologique de la tumeur et la présence ou non de métastases ont été vérifiés.

Enfin, aucun malade testé en cours de traitement radiothérapique ou chimiothérapique n'entre pas dans le cadre de cette étude.

/...

TABLEAU I - REPARTITION DES MALADES

Localisation ou type cellulaire	Nombre total	Disséminés	Localisés inopérables	Localisés avant exérèse qui doit se révéler satisfaisante	Après exérèse complète sans récidive ni métastase.	en période de récidive
POUMONS						
Cancers bronchiques épidermoïdes	18	4	9	2		3
Adénocarcinomes bronchiques	5	1	2	1		1
Anaplasiques	2	1	1			
Métastases pulmonaires d'origine inconnue	5	5				
Naevo-carcinomes	24	13		1	8	2
Glioblastomes	26				26	
Diverses localisations	68	33	10	4	14	7
TOTAL	148	57	22	8	48	13

METHODES

Six tests ont été pratiqués : test à la tuberculine, au BCG mort, à la candidine, à l'antigène ourlien, au CCB Pasteur et au Dinitrochlorobenzène.

1° - Test à la Tuberculine :

Il a été pratiqué en IDR à l'aide de tuberculine Pasteur IP48, au 1/3 supérieur de la face antérieure de l'avant bras gauche, juste au-dessous du pli du coude. Une dose de 3 unités a été employée, dose minimale (prise d'ailleurs de façon arbitraire) afin de se soustraire le plus possible à une réaction inflammatoire non spécifique.

Le résultat a été considéré comme positif en présence d'une induration supérieure ou égale à 5 millimètres à la 72ème heure.

2° - Test au BCG mort :

BCG mort obtenu à partir de BCG frais soumis pendant 10 minutes à une forte température.

Divers auteurs (BRINCHMANN en 1935, WEILL-HALE et SAYE en 1937, SOLEM, THORKOLDSEN, DE ASSIS en 1942, RINVIK en 1944) constatèrent que chez des sujets rendus allergiques au bacille de Koch par une vaccination,

/...

puis redevenus anergiques, une revaccination provoquait assez fréquemment une réaction locale accélérée et renforcée, ainsi que la réapparition, également accélérée, de l'allergie tuberculinique. On admit alors qu'un certain degré de sensibilité tuberculeuse peut persister après la disparition de l'allergie tuberculinique, sensibilité résiduelle rendant compte des phénomènes observés.

Le test au BCG mort est capable de mettre en évidence cette allergie infra tuberculinique.

. Une dose de 0,1 ml correspondant à une dose vaccinante (à 0,5 mg/ml) mais de bacilles de Koch tués, a été pratiquée au milieu de la face antérieure de l'avant bras gauche. La lecture en a été faite entre le 7ème et le 10ème jour.

En effet, E. BERNARD (2) publiait en 1957 une étude sur le "BCG-test d'accompagnement" et distinguait deux sortes de réactions à un test au BCG mort.

. Tout d'abord une réaction précoce et fugace, quasi constante, sous la forme d'une réaction érythémato-papuleuse atteignant son maximum dans les 24 ou 48 premières heures suivant l'injection. Elle s'efface habituellement avant le septième jour chez les sujets anergiques. Cette réaction est non spécifique et bien différente de la réaction positive, qui n'atteint son maximum que plus tardivement, en trois à cinq jours. Cette réaction peut être également érythémato-papuleuse, mais peut se compléter d'une

/...

petite plage jaunâtre au centre de l'induration, ce qui ne s'observe jamais dans la réaction non spécifique. Cette plage peut d'ailleurs se vésiculer et s'ulcérer en deux à quinze jours et ensuite suppurer ou bien se cicatriser.

C'est cette réaction qui a été considérée comme positive à partir du septième jour pour les cancéreux testés.

3° - Test à la candidine :

D. LAMB en 1962 (18) rendait compte du fait que non seulement les tests tuberculiniques étaient altérés chez les cancéreux, mais également les tests aux antigènes fongiques.

Les malades ont donc été testés à la candidine de l'Institut Pasteur, diluée au 1/1000ème, à raison de 0,1 ml en IDR sur la face antérieure de l'avant bras gauche, au 1/3 inférieur. La réaction a été considérée comme positive à partir d'une induration supérieure ou égale à 5 millimètres à la 72ème heure.

4° - Test à l'antigène ourlien :

. La dépression des cancéreux à l'antigène ourlien fut testée en 1956 par J. LOGAN (19).

. L'antigène ourlien de l'Institut Pasteur, préparé sur tissu allantoïdien, a été injecté en IDR à la dose de 0,1 ml, au 1/3 supérieur de la face antérieure de

/...

l'avant bras droit. La lecture a été faite à la 72ème heure et la réaction considérée comme positive pour une induration supérieure ou égale à 5 millimètres.

5° - Test au CCB Pasteur :

L'altération des défenses de type cellulaire aux antigènes bactériens a souvent été explorée chez les cancéreux par la streptokinase - streptodornase (24) Le CCB Pasteur a été employé pour sa plus grande richesse antigénique, se composant à la fois de streptocoques hémolytiques, de streptocoques viridans, de pseudoméningocoques et de pneumocoques tués par la chaleur et dilués dans du sérum physiologique à 9/1000.

. 0,1 ml de la solution ont été injectés en IDR sur le 1/3 inférieur de la face antérieure de l'avant bras droit et la lecture faite à la 72ème leure. La réaction a été considérée comme positive pour une induration supérieure ou égale à 5 millimètres.

6° - Test au Dinitrochlorobenzène :

En tant qu'indice d'une altération immunitaire, le seul test indiscutable consiste en la tentative d'une création d'une hypersensibilité retardée à un antigène avec lequel le malade n'a jamais été en contact. C'est ce qu'a essayé GROSS (10) en instaurant une sensibilisation de contact au dinitro2-4 chlorobenzène.

/...

La méthode utilisée, celle employée dans le service du Professeur Jean BERNARD à l'hôpital Saint-Louis (7) diffère du procédé américain décrit par W.J. CATALONA (4) qui emploie 2000 μ g/0,1 ml répartis sur 3 cm^2 et dont le contact est réduit au temps d'évaporation du solvant.

. Nous avons utilisé une solution-mère préparée en diluant dans 16,6 cc d'acétone, 5 g de dinitrochlorobenzène lyophilisé afin d'obtenir une solution à 30 %. Cette solution est conservée au réfrigérateur et préparée toutes les deux semaines.

. A partir de la solution mère est fabriquée une solution témoin au 1/150 en diluant 0,1 ml de la solution mère dans 4,5 millilitres d'acétone.

Sur le deltoïde gauche, désinfecté à l'éther, une pastille de papier buvard de 5 millimètres de diamètre, imbibée de solution à 30 % est déposée, puis recouverte d'un sparadrap hypoallergique.

. Au-dessous est placée de la même façon, une autre pastille identique imbibée de la solution témoin.

Les pastilles sont laissées 48 heures au contact de la peau puis retirées, et par commodité la lecture a été faite à la 72ème heure en même temps que les tests intradermiques. Chez tous les malades testés, la dose sensibilisante provoque une réaction inflammatoire prurigineuse, beaucoup plus large que le diamètre de la pastille, à type d'érythème, et le plus souvent de phlyctène qui se recouvre ensuite d'une croûte brunâtre.

/...

Quant à la solution témoin, elle n'est le siège d'aucune réaction.

La révélation de l'allergie se fait quinze jours à 3 semaines plus tard, par la pose pendant 48 heures d'une pastille imprégnée de solution témoin au 1/150 sur le deltoïde droit, et lue à la 72ème heure.

La réaction a été considérée comme positive en présence :

. soit d'un érythème et d'une induration minimale (stade +)

. soit d'un érythème intense dépassant le diamètre de la pastille et d'une induration marquée (stade ++)

. soit de vésicules phlycténulaires : ou d'une zône violacée ou d'une forte induration (stade +++).

Dans la présente étude, nous n'avons pas distingué les différents stades de positivité - Le test a été considéré comme négatif en l'absence de réaction cutanée.

Il est à noter que 85 à 95 % des sujets normaux peuvent être sensibilisés au dinitrochlorobenzène (10-8-9-). Une sensibilité préexistante est tout à fait rare (26).

En l'absence de groupe témoin pour la résente étude, nous nous sommes reportés aux résultats décrits (24-6-8-10-19) et avons pris pour référence de

/...

positivité chez les sujets normaux :

- Tuberculine : 50 %
- Candidine : 84 %
- Antigène ourlien : 36 %
- CCB Pasteur : 76 %
- Dinitrochlorobenzène : 85 à 95 %.

Le test au BCG mort n'a jamais été décrit pour des sujets normaux, en dehors des suites de vaccination par le BCG.

TABLEAU II - LES RESULTATS DES TESTS

GROUPES	Nombre total	Tuberculine		BCG mort		candidine		antigène ourlien		CCB		DNCB	
		POS.	NEG.	POS.	NEG.	POS.	NEG.	POS.	NEG.	POS.	NEG.	POS.	NEG.
DISSEMINES	57	18	31	32	25	28	29	20	37	23	24	34	23
LOCALISES INOPERABLES	22	6	16	11	11	9	13	9	13	10	12	12	10
LOCALISES AVANT EXERESE	8	2	6	6	2	7	1	5	3	6	2	6	2
APRES EXERESE	48	18	30	29	19	16	32	16	32	21	27	32	16
EN PERIODE DE RECIDIVE	13	1	12	6	7	3	10	4	9	7	6	8	5
TOTAL	148	45	103	84	64	63	85	54	94	67	81	92	56
POURCENTAGE DE POSITIVITE	100	30,4 %		56,7 %		42,5 %		36,4 %		45,2 %		62,1 %	

TABLEAU III - RESULTATS DES TESTS POSITIFS EN POURCENTAGE

GROUPES	Tuberculine	BCG mort	candidine	antigène ourlien	CCB	DNCB
DISSEMINES	31,5 %	56,1 %	49,1 %	35 %	40,3 %	59,4 %
LOCALISES INOPERABLES	37,5 %	50 %	40,9 %	40,9 %	45,4 %	54,6 %
LOCALISES AVANT EXERESE	25 %	75 %	87,5 %	62,5 %	75 %	75 %
APRES EXERESE	37,5 %	60,4 %	33,3 %	33,3 %	43,7 %	66,6 %
EN PERIODE DE RECIDIVE	7,6 %	46,1 %	23 %	30,7 %	54 %	61,5 %

R E S U L T A T S

I - Cancers disséminés

. Pas un seul des 57 malades testés ne fut positif aux 6 tests.

. 6 furent positifs à 5 tests.

. 13 positifs à 4 tests.

. 18 positifs à 3 tests.

. 7 positifs à 2 tests.

. 5 positifs à 1 test.

. 8 malades furent négatifs à tous les tests.

Sur les 49 malades gardant une possibilité de réponse :

. la tuberculine fut positive 18 fois

. le BCG mort positif 32 fois

. la candidine positive 28 fois

. l'antigène ourlien positif 20 fois

. le CCB positif 23 fois

. le dinitrochlorobenzène (DNCB) positif 34 fois.

Quand un malade dans ce groupe garde une possibilité de réaction d'hypersensibilité retardée, elle concerne :

/...

. le DNCB dans 69,3 % des cas

. le BCG mort dans 65,3 % des cas

. la candidine dans 57,1 % des cas

. le CCB dans 46,9 % des cas

. l'antigène ourlien dans 40,8 % des cas.

. la tuberculine dans 36,7 % des cas.

II - Cancers localisés inopérables

. Sur les 22 malades testés, pas un ne fut positif aux 6 tests.

- 2 malades furent positifs à 5 tests.
- 6 malades furent positifs à 4 tests.
- 4 malades furent positifs à 3 tests.
- 2 malades furent positifs à 2 tests.
- 7 malades furent positifs à 1 seul test.
- 1 malade fut négatif à tous les tests.

. Sur 21 malades répondant au moins à un test :

- la tuberculine fut positive 6 fois
- le BCG mort fut positif 11 fois
- la candidine fut positive 9 fois
- l'antigène ourlien fut positif 9 fois
- le CCB fut positif 10 fois
- le DNCB fut positif 12 fois.

/...

Quand un malade dans ce groupe conserve une possibilité de réaction d'hypersensibilité retardée, elle concerne :

. le DNCB dans 57,1 % des cas
. le BCG mort dans 52,3 % des cas
. le CCB dans 47,6 % des cas
. la candidine et l'antigène ourlien dans 42,8 % des cas.
. la tuberculine dans 28,5 % des cas.

III - <u>Cancers localisés avant exérèse qui doit se révéler satisfaisante</u> :

Sur 8 malades testés :

. 2 furent positifs à 6 tests
. 1 fut positif à 5 tests
. 2 furent positifs à 4 tests
. 1 fut positif à 3 tests
. 2 furent positifs à 2 tests.

Pas un seul ne fut positif à un seul test négatif à tous les tests.

. la tuberculine fut positive 2 fois
. le BCG mort positif à 6 fois
. la candidine positive 7 fois
. l'antigène ourlien positif 5 fois
. le CCB positif 6 fois
. le DNCB positif 6 fois.

/...

Dans ce groupe, (faiblement représenté), quand un malade garde une possibilité de réaction d'hypersensibilité retardée, elle concerne :

. la candidine dans 87,5 % des cas
. le BCG mort
. le CCB } dans 75 % des cas
. le DNCB
. l'antigène ourlien dans 62,5 % des cas
. la tuberculine dans 25 % des cas.

IV - <u>Après exérèse complète de la tumeur, et sans récidive ni métastase</u>

Sur les 48 malades testés :

. 3 furent positifs à 6 tests
. 6 furent positifs à 5 tests
. 11 furent positifs à 4 tests
. 5 positifs à 3 tests.
. 7 positifs à 2 tests
. 9 positifs à 1 seul test.
. 7 négatifs à tous les tests.

Sur 41 malades au moins positifs à 1 test :

. la tuberculine fut positive 18 fois.
. le BCG mort fut positif 29 fois.

/...

. la candidine fut positive 16 fois
. l'antigène ourlien fut positif 16 fois
. le CCB fut positif 21 fois
. le DNCB fut positif 32 fois.

Quand dans ce groupe, un malade garde une possibilité de réaction d'hypersensibilité retardée, elle concerne :

. le DNCB dans 78 % des cas
. le BCG mort dans 70,7 % des cas
. le CCB dans 51,2 % des cas
. la tuberculine dans 43,9 % des cas
. la candidine et l'antigène ourlien dans 39 % des cas.

V - Malades en période de récidive

Sur ces 13 malades :

. Pas un seul ne fut positif à 6 tests
. 1 fut positif à 5 tests
. 1 fut positif à 4 tests
. 4 furent positifs à 3 tests
. 3 furent positifs à 2 tests.
. 2 furent positifs à 1 seul test.
. 2 furent positifs à tous les tests.

/...

Pour les 11 malades positifs à au moins un test :

- la tuberculine fut positive 1 fois
- le BCG mort fut positif 6 fois
- la candidine fut positive 3 fois
- l'antigène curlien fut positif 4 fois
- le CCB fut positif 7 fois
- le DNCB fut positif 8 fois.

Quand un malade dans ce groupe conserve une possibilité de réponse d'hypersensibilité retardée, elle concerne :

- le DNCB dans 72,7 % des cas
- le CCB dans 63,6 % des cas
- le BCG mort dans 54,5 % des cas
- l'antigène curlien dans 36,5 % des cas.
- la candidine dans 27,2 % des cas
- la tuberculine dans 9 % des cas.

/...

TABLEAU V - TESTS CONCERNES QUAND SUBSISTE UNE REPONSE D'HYPER-SENSIBILITE RETARDEE.

	DISSEMINES	LOCALISES INOPERABLES	LOCALISES AVANT EXERESE	APRES EXERESE COMPLETE	EN PERIODE de RECIDIVE	MOYENNE %
TUBERCULINE	36,7 %	28,5 %	25 %	43,9 %	9 %	28,6 %
BCG MORT	65,3 %	52,3 %	75 %	70,7 %	54,5 %	63,5 %
CANDIDINE	57,1 %	42,8 %	87,5 %	39 %	27,2 %	50,7 %
ANTIGENE OURLIEN	40,8 %	42,8 %	62,5 %	39 %	36,3 %	44,2 %
CCB	46,9 %	47,6 %	75 %	51,2 %	63,6 %	56,8 %
DNCB	69,3 %	57,1 %	75 %	78 %	72,7 %	70,1 %

REPARTITION DES MALADES ANERGIQUES

AUX SIX TESTS

GROUPES	NEGATIFS A TOUS LES TESTS	NOMBRE TOTAL	POURCENTAGE
DISSEMINES	8	57	14 %
LOCALISES INOPERABLES	1	22	4,5 %
LOCALISES AVANT EXERESE	0	8	0 %
APRES EXERESE COMPLETE	7	48	14,5 %
EN PERIODE DE RECIDIVE	2	13	15,3 %
TOTAL	18	148	12,1 %

TABLEAU IV

Les résultats des divers tests ont été examinés en fonction de l'âge des malades.

1° - Entre 20 et 30 ans - 10 malades

. pas un malade ne fut positif à 6 tests.
. 2 furent positifs à 5 tests
. 4 furent positifs à 4 tests
. 2 furent positifs à 3 tests
. 0 positif à 2 tests
. 1 fut positif à 1 test
. 1 fut négatif à tous les tests.

. la tuberculine fut positive 2 fois
. le BCG mort fut positif 7 fois
. la candidine fut positive 4 fois
. l'antigène ourlien fut positif 6 fois
. le CCB fut positif 5 fois
. le DNCB fut positif 9 fois.

Sur les 9 malades conservant une réaction d'hypersensibilité retardée :

. le DNCB fut concerné dans 100 % des cas
. le BCG mort dans 77,7 % des cas
. l'antigène ourlien dans 66,6 % des cas.

/...

. le CCB dans 55,5 % des cas

. la candidine dans 44,4 % des cas

. la tuberculine dans 22,2 % des cas.

2° - Entre 30 et 40 ans - 16 malades

. 1 fut positif à 6 tests

. 2 furent positifs à 5 tests

. 4 furent positifs à 4 tests

. 2 furent positifs à 3 tests

. 3 furent positifs à 2 tests

. 3 furent positifs à 1 test

. 1 seul fut négatif à tous les tests.

. la tuberculine fut positive 3 fois

. le BCG mort fut positif 12 fois

. la candidine fut positive 8 fois

. l'antigène ourlien fut positif 7 fois

. le CCB fut positif 7 fois

. le DNCB fut positif 13 fois.

Sur ces 15 malades :

. le DNCB fut concerné dans 86,6 % des cas.

. le BCG mort dans 80 % des cas

. la candidine dans 53,3 % des cas.

/...

. l'antigène ourlien et le CCB dans 46,6 % des cas
. la tuberculine dans 20 % des cas.

3° - Entre 40 et 50 ans - 33 malades

. 1 fut positif à 6 tests
. 8 furent positifs à 5 tests
. 6 furent positifs à 4 tests
. 9 furent positifs à 3 tests
. 4 furent positifs à 2 tests
. 1 fut positif à 1 test
. 4 furent négatifs à tous les tests.

Sur ces 29 malades :

. la tuberculine fut positive 12 fois
. le BCG mort fut positif 27 fois
. la candidine fut positive 12 fois
. l'antigène ourlien fut positif 12 fois
. le CCB fut positif 19 fois
. le DNCB fut positif 24 fois.

Les possibilités de réaction ont concerné :

. le BCG mort dans 93,1 % des cas
. le DNCB dans 82,7 % des cas.

/...

. le CCB dans 65,5 % des cas

. la candidine
. l'antigène ourlien
. la tuberculine

} dans 41,3 % des cas.

4° - Entre 50 et 60 ans - 34 malades

. 2 furent positifs à 6 tests
. 3 furent positifs à 5 tests
. 11 furent positifs à 4 tests
. 7 furent positifs à 3 tests
. 3 furent positifs à 2 tests
. 5 furent positifs à 1 test
. 3 furent négatifs à tous les tests.

. la tuberculine fut positive 12 fois
. le BBG mort fut positif 25 fois
. la candidine fut positive 16 fois
. l'antigène ourlien fut positif 15 fois
. le CCB fut positif 17 fois
. le DNCB fut positif 13 fois.

Sur ces 31 malades conservant une réponse :

. le BCG mort fut concerné dans 80,6 % des cas.

/...

. le CCB dans 54,8 % des cas
. la candidine dans 51,6 % des cas
. l'antigène ourlien dans 48,3 % des cas
. le DNCB dans 41,9 % des cas
. la tuberculine dans 38,7 % des cas.

5° - Entre 60 et 70 ans - 38 malades

. 1 fut positif à 6 tests
. 2 furent positifs à 5 tests
. 8 furent positifs à 4 tests
. 7 furent positifs à 3 tests
. 6 furent positifs à 2 tests
. 8 furent positifs à 1 test
. 6 furent négatifs à tous les tests.

. la tuberculine fut positive 11 fois
. le BCG mort fut positif 17 fois
. la candidine fut positive 16 fois
. l'antigène ourlien fut positif 10 fois
. le CCB fut positif 13 fois
. le DNCB fut positif 19 fois.

/...

Dans cette série de 32 malades :

. le DNCB fut concerné dans 59,3 % des cas
. le BCG mort dans 53,1 % des cas
. la candidine dans 50 % des cas
. le CCB dans 40,6 % des cas
. la tuberculine dans 34,3 % des cas
. l'antigène ourlien dans 31,1 % des cas.

6° - Age supérieur à 70 ans - 17 malades

. 0 positifs à 6 tests
. 0 positifs à 5 tests
. 3 furent positifs à 4 tests
. 7 furent positifs à 3 tests
. 0 positif à 2 tests
. 4 furent positifs à 1 test
. 3 négatifs à tous les tests.

. la tuberculine fut positive 4 fois
. le BCG mort fut positif 5 fois
. la candidine fut positive 7 fois
. l'antigène ourlien fut positif 7 fois
. le CCB fut positif 7 fois
. le DNCB fut positif 6 fois

/...

Sur 14 malades conservant une réponse d'hypersensibilité retardée :

- la candidine
- l'antigène ourlien } furent concernés dans 50 % des cas.
- et le CCB
- le DNCB dans 42,8 % des cas
- le BCG mort dans 35,7 % des cas
- la tuberculine dans 28,5 % des cas.

TABLEAU VI - TESTS POSITIFS EN FONCTION DE L'AGE CHEZ LES CANCEREUX.

TESTS POSITIFS	entre 20 et 30 ans	30 - 40 ans	40 - 50 ans	50 -60 ans	60 - 70 ans	70 ans
Tuberculine	22,2 %	20 %	41,3 %	38,7 %	34,3 %	28,5 %
BCG mort	77,7 %	80 %	93,1 %	80,6 %	53,1 %	35,7%
Candidine	44,4 %	53,3 %	41,3 %	51,6 %	50 %	50 %
Antigène ourlien	66,6 %	46,6 %	41,3 %	48,3 %	31,1 %	50 %
CCB	55,5 %	46,6 %	65,5 %	54,8 %	40,6 %	50 %
DNCB	100 %	86,6 %	82,7 %	41,9 %	59,3 %	42,8 %

A N A L Y S E des R E S U L T A T S

I - Existe-t-il une différence entre les cinq groupes ?

D'après les résultats rassemblés dans le tableau III :

. La tuberculine a un pourcentage de positivité variant de 25 à 37,5 % (le taux de 7,6 % des malades en période de récidive devra être examiné sur une population largement supérieure à 13 malades).

. Le BCG mort varie entre 46,1 % et 60,4 %, donc sans différence notable, en dehors d'un taux élevé à 75 % pour le faible nombre de malades entrant dans la catégorie des localisés avant exérèse et qui est tout à fait discutable.

. La candidine varie entre 33,3 % et 49,1 %, les chiffres de 87,5 % et 23 % des localisés avant exérèse seront discutés avec la même prudence, en raison du faible nombre de malades de ces deux groupes.

. L'antigène ourlien varie entre 30,7 % et 40,9 %, toujours avec la même prudence pour le taux de 62,5 % des localisés avant exérèse.

/...

. Le CCB varie entre 40,3 % et 54 %, le taux de 75 % des localisés avant exérèse mis à part.

. Quant au DNCB, ses variations sont de 54,6 à 66,6 % avec la même réserve pour les 75 % des localisés avant exérèse.

On peut donc conclure qu'il n'existe pas de différence significative entre les groupes, sous réserve cependant de pouvoir explorer sur un échantillonnage plus important le groupe des localisés avant exérèse, de même que celui des malades en période de récidive qui présentent des tests à la tuberculine et à la candidine aux pourcentages très inférieurs à l'ensemble des catégories.

Il n'existe pas à l'intérieur de chaque groupe des différences très importantes en dehors des deux groupes précités. Ce qui amène, à la conclusion qu'il n'y a pas de différence de la dépression des tests d'hypersensibilité retardée entre les cancers disséminés et les localisés.

D'après le tableau IV le pourcentage de sujets anergiques à tous les tests est aussi important pour les cancers réséqués que pour les cancers disséminés ou en

/...

période de récidive (respectivement 14,5 %, 14 %, 15,3 %). On ne peut tenir compte du pourcentage nul du groupe des localisés avant exérèse, en raison du faible échantillonnage (8 malades) et des 4,5 % d'anergiques dans le groupe des localisés inopérables, dont l'échantillonnage est également faible, en regard des 57 malades du groupe des disséminés.

II - Globalement, (voir tableau V) et en n'examinant que les malades positifs à au moins un test.

Le dinitrochlorobenzène est le test le plus souvent positif avec une moyenne de 70,4 %.
Il est suivi du BCG mort avec une moyenne de 63,5 %, puis du CCB avec une moyenne de 56,8 %, de la candidine avec une moyenne de 50,7 %, de l'antigène ourlien avec une moyenne de 44,2 % et enfin de la tuberculine avec une moyenne de 28,6 %.

III - Rôle de l'âge :

D'après les résultats colligés dans le tableau VI :

. la tuberculine a un pourcentage de variation compris entre 20 % et 41,3 %, mais le maximum 41,3 %

/...

est observé pour les malades de 40 à 50 ans. Pour ceux d'un âge supérieur à 70 ans, le pourcentage (28,5 %) est plus important que pour les malades de 20 à 40 ans.

. le BCG mort varie entre 35,7 % et 93 %, le taux le plus faible étant obtenu pour des malades très âgés.

. la candidine varie de 41,3 % à 50 % selon les tranches d'âge,

. l'antigène ourlien varie de 31,1 % entre 60 et 70 ans à 66,6 % entre 20 et 30 ans, sans affaiblissement graduel selon l'âge puisque les malades de plus de 70 ans sont positifs dans la moitié des cas.

. le CCB varie de 40,6 % entre 60 et 70 ans, à 65,5 % entre 40 et 50 ans.

. Quant au DNCB, il aurait une pente décroissante du pourcentage de positivité entre 20 ans et 80 ans, puisqu'il est positif à 100 % entre 20 et 30 ans et positif à 42,8 % pour les malades de plus de 70 ans. Mais là encore, le nombre restreint des malades de chaque catégorie demande une certaine prudence d'interprétation.

Il semble cependant, que l'âge ne joue pas un rôle décisif dans la négativité des tests, quels que soient les tests pratiqués, phénomène déjà observé pour les tests tuberculiniques en 1969 par L. ISRAEL (14).

/...

D I S C U S S I O N

Il convient tout d'abord de rappeler que le problème du pronostic n'est pas l'objet de cette thèse.

Valadité des résultats en fonction des méthodes

. Le test à la tuberculine a été pratiqué avec seulement trois unités de tuberculine et la réaction considérée comme positive pour une induration supérieure ou égale à 5 millimètres. D'après le test de MANTOUX, c'est pour une dose de 5 unités de tuberculine que l'induration doit être supérieure ou égale à 5 millimètres.

. L'antigène ourlien peut être négatif chez certains malades qui n'ont jamais eu les oreillons, et ceci doit être distingué d'un test positif qui s'est négativé.

. Il n'y a pas de staphylocoque dans la préparation du CCB Pasteur et ceci pourrait expliquer la négativité de ce test chez certains malades.

. Quant au Dinitrochlorobenzène, la dose employée est nettement plus importante que celle employée par les Américains (4) qui n'utilisent que 2000 γ g/0,1 ml

/...

répartis sur 3 cm^2. Le contact de quarante huit heures n'a pas lieu puisqu'ils laissent évaporer le solvant de l'endroit qu'ils viennent de badigeonner. D'après notre expérience personnelle, la dose de 30 g/100 ml pourrait être diminuée, le pourcentage de sujets positifs étant plus important que celui trouvé par les américains (4).

La lecture des tests est elle-même sujet à caution mais toutes les intradermo réactions ont été pratiquées et lues par la même personne, de même que la sensibilisation au dinitrochlorobenzène.

Cependant, malgré ces possibilités d'erreur, les résultats confirment ceux de la littérature : (17-23-19-18-11-1-15-16-21-28).

On doit considérer également que les échantillons sont beaucoup trop faibles pour les "localisés avant exérèse" (8 malades) et les malades "en période de récidive" (13 malades).

Malgré cette réserve, on peut dire qu'il n'existe pas de différence significative dans le sens de la dépression des tests d'hypersensibilité retardée entre les malades porteurs de cancers disséminés et ceux qui sembleraient être "guéris" après avoir subi une exérèse "complète".

C O N C L U S I O N S

148 malades ambulatoires porteurs de cancers solides, à divers stades de la maladie, ont été soumis à une batterie d'antigènes comprenant la tuberculine, le B.C.G. mort, la candidine, l'antigène ourlien, le C.C.B. Pasteur et à une sensibilisation au dinitro 2.4. chloro-benzène ; ceci, avant traitement.

1° - Les malades ont été groupés selon le stade d'évolutivité de leur tumeur, à savoir :

- cancers disséminés
- cancers localisés inopérables
- cancers localisés avant une exérèse devant se révéler satisfaisante
- cancers réséqués complètement, sans récidive ni dissémination
- cancers en période de récidive.

Les résultats montrent que les tests positifs à la tuberculine ont varié de 25 % à 37,5 % selon les différents groupes, restriction faite d'un taux de 7,6 % pour le groupe des malades en période de récidive, en raison du faible nombre de représentants dans ce groupe (13 malades).

/...

Les tests positifs au B.C.G. mort ont varié de 46,1 % à 60,4 % selon les groupes, toujours avec la même restriction pour le taux de 75 % observé pour les malades "localisés avant exérèse" faiblement représentés (8 malades).

Les tests positifs à la candidine ont varié selon les groupes de 23 % à 49,1 %, mis à part toujours un taux de 87,5 % observé pour les "localisés avant exérèse" faiblement représentés.

Les tests positifs à l'antigène ourlien ont varié de 30,7 % à 40,9 % selon les groupes, restriction faite pour les huit malades du groupe des "localisés avant exérèse" atteignant un taux positif de 62,5 %.

Les tests positifs au C.C.B. ont varié de 40,3 % à 54 % selon les groupes, avec la même restriction pour le taux de 75 % des "localisés avant exérèse".

Le DNCB enfin, a varié entre 54,6 % et 66,6 % de positivité, restriction faite du taux de 75 % des huit malades "localisés avant exérèse".

Les sujets anergiques à tous les tests, l'ont été dans un pourcentage :

- de 14 % pour les cancers disséminés,
- de 4,5 % pour les cancers localisés inopérables.
- de 0 % pour les cancers localisés avant exérèse.

/...

. de 14,5 % pour les cancers ayant été reséqués
. de 15,3 % pour les cancers en période de récidive.

Il faut noter que 22 malades entrent dans la catégorie des "localisés inopérables" et seulement 8 malades dans le groupe des localisés avant exérèse.

On peut donc conclure d'après ces résultats qu'il existe une dépression immunitaire de type cellulaire chez les cancéreux, intéressant tous les antigènes testés, bien que l'on ne connaisse pas le pourcentage des sujets normaux positifs du BCG mort, en l'absence de vaccination.

Cette dépression intéresse tous les groupes choisis ici, et l'on peut dire qu'il n'existe pas de différence significative selon l'extension du cancer, malgré les travaux contradictoires déjà publiés (1-19-20-24). Le pourcentage de sujets anergiques à tous les tests est sensiblement le même pour les groupes considérés, sans différence pour les cancers disséminés (14 %) et les cancers reséqués "soi disant" guéris (14,5 %).

2° - Les malades ont également été examinés en fonction de l'âge, certains travaux mentionnant le rôle du vieillissement dans la négativité des tests d'hypersensibilité retardée (10).

/...

Les résultats ont été colligés dans le tableau VI :

. la Tuberculine a un pourcentage de positivité beaucoup plus faible (22,2 % entre 20 et 30 ans) pour les sujets jeunes que pour les sujets âgés (34,3 % entre 60 et 70 ans et 28,5 % pour les sujets de plus de 70 ans.

. Le BCG mort atteint un pic de positivité (93,1 %) entre 40 et 50 ans et diminue régulièrement jusqu'à 35,7 % pour les sujets de plus de 70 ans.

. Il n'y a pas de variation significative pour la positivité du test à la candidine, qui varie de 41,3 % à 53,3 % selon les âges considérés.

. Pour l'antigène ourlien, on peut noter un taux de 66,6 % de positivité pour les malades entre 20 et 30 ans contre 50 % pour les sujets de plus de 70 ans.

. Le CCB varie très peu entre 40,6 % de positivité entre 60 et 70 ans et 65,5 % pour les sujets de 40 à 50 ans. Le taux est de 50 % de positivité pour les sujets de plus de 70 ans.

. Quant au DNCB, il semble décroître régulièrement de 20 à 30 ans (100 % de positivité) jusqu'à un âge avancé (42,8 % pour les sujets de plus de 70 ans).

/...

De ces résultats nous pouvons conclure que l'âge ne semble pas jouer un rôle décisif dans la dépression immunitaire de type cellulaire des cancéreux.

3° - Nous avons essayé de simplifier les méthodes de testing afin de ne pratiquer que des tests simples intradermiques, la sensibilisation au dinitrochlorobenzène n'étant obtenue qu'après un délai de quinze jours à 3 semaines.

D'après les malades étudiés, le DNCB a été le test le plus souvent positif avec une moyenne de positivité de 70,4 %.

Le BCG mort lui fait suite avec une moyenne de 63,5 %

Puis le CCB avec une moyenne de positivité de 56,8 %

Puis la candidine avec une moyenne de positivité de 50,7 %

Puis l'antigène ourlien avec une moyenne de positivité de 44,2 %

Enfin la tuberculine avec une moyenne de 28,6 %.

Si l'on doit retirer le test au DNCB pour amener à 95 % il faut coupler les antigènes suivants

. BCG mort + candidine

/...

. BCG mort + antigène ourlien
. BCG mort + CCB
. Candidine + antigène ourlien
. Candidine + CCB
. CCB + antigène ourlien

Au risque de 5 % la tuberculine doit être associée à deux autres antigènes au moins, sauf pour le couple DNCB - Tuberculine.

Rappelons que le problème du pronostic des malades en fonction de leurs réponses immunitaires d'hypersensibilité retardée n'a pas été l'objet de cette thèse, ni l'étude de l'évolution des différents tests sous traitement.

B I B L I O G R A P H I E

(1) - Kazutaka ASHIKAWA, Kikuo MOTAYA, Morimasa SEKIGUCHI and Yukio ISHIBASHI
"Immune response in tumor bearing patients and animals - Incidence of tuberculin anergy in cancer patients".
GANN 58,565, 573 - Décember 1967.

(2) - Etienne BERNARD, CROS-DECAM et Mme LE JOUBIOUX
"Le BCG-test d'accompagnement"
Presse médicale - 65ème année n° 69, p. 1547-1550, 28 septembre 1957.

(3) - G. BARSKI
"Variation des mécanismes de défense".
Colloque Paris octobre 71 "Cancer et immunité"
Ann. Institut Pasteur.

(4) - William J. CATALONA, M.D., PEYTON T. TAYLOR, M.D Alan S. RABSON, M.D., and Paul B. CHRETIEN, M.D.
"A method for dinitrochlorobenzène contact sensitization"
the Nex-England journal of Medicine, vol. 286- n° 8 - Feb. 24-1972.

(5) - E. LOPEZ CARDOZO and Maria C. HARTING
"Immunologie behaviour before and during cytostatic treatment in bronchus carcinoma".
Oncology, vol. 25 - n° 6, P. 520, 1971.

/...

(6) - J.M. DUPUY, M.D., F.M. KOURILSKY, M.D., D. FRADELIZZI, M.D., N. FEINGOLD CL. JACQUILLAT, M.D., J. BERNARD, M.D. and J. DAUSSET, M.D.
"Depression of immunologic reactivity of patients with acute leukemia".
Cancer, vol. 27 -n° 2, Feb. 1971.

(7) - J.M. DUPUY et J.L. PRUDHOMME
"Exploration de l'hypersensibilité retardée par le 2-4 dinitrochlorobenzène".
Presse méd. , 76, 123, 1968

(8) - EPSTEIN W.L.
"Induction of allergic contact dermatitis in patients with the lymphoma - leukemia complex".
J. Invest. Dermatol. 30 - 39-40, 1958.

(9) - EILBER F.R. - MORTON D.L.
"Impaired immunologic reactivity and recurrence following cancer surgery".
Cancer, 25 : 362-367, 1970.

(10) - GROSS U.
"Immunological defect in aged population and its relationship to cancer".
Cancer 1965, 18, 201.

(11) - HUGUES L.E. , MACKAY W.D.
"Suppression of the tuberculin response in malignant diseases".
Brit. Med. J. 1965' 2, 1346.

/...

(12) - E. HERSH, J. WHITECAR and Co.
"Chemotherapy, immunocompetence, immunosuppression and prognosis in a cute leukemia".
the New England Journal of Medecine vol. 285, n° 22 - November. - 25 - 1971.

(13) - L. ISRAEL, Cl. MAWAS, A. BOUVRAIN, P. MANNONI et Ch. SORS
"Etude de l'hypersensibilité retardée à la tuberculine chez 130 cancéreux adultes effets du BCG".
Pathologie Biologie - 1967 - Vol. 15, N° 11/12/13/14 , p . 597-601.

(14) - L. ISRAEL, A. BOUVRAIN et J. MUGICA
"L'état immunitaire des cancéreux. Intérêt clinque pronostique et thérapeutique".
Entretiens de Bichat, Paris 1969.

(15) - L. ISRAEL, C. MAWAS, A. BOUVRAIN et ch. SORS
"Les réactions cutanées à la tuberculine des cancéreux. Intérêt pronostique".
Société médicale des hôpitaux de Paris
118 - 1967, N°5, P. 469-476.

(16) - L. ISRAEL, A. BOUVRAIN, J. CROS-DECAM, J. MUGICA.
"Contribution à l'étude des phénomènes d'immunité cellulaire chez les cancéreux pulmonaires avant traitement palliatif ou chirurgical
Poumon et coeur 1968 - 24- 3,339.

/...

(17) - JOUSSET, A.
Bull. Mem. Soc. med. Hôp. Paris
1926, 50,834.

(18) - LAMB D, PILNEY F., DELLY W.D., GOOD R.A.
"A comparative study of the incidence of anergy in patients with carcinoma, leukemia, Hodqkin's disease and other lymphomas".
J. Immunol. 1962, 89, 555.

(19) - LOGAN J.
"The delayed type of allergic reaction in cancer altered response to tuberculin and mumps virus".
N.E. med. J. 1956, 55,408.

(20) - LEISKOWITZ S., PHILIPPINO L., HEINRICH G. and GRAHAM J.B.
"Immune responses in patients with cancer".
Cancer, 1957, 10, 1103.

(21) - M.E. OREN and R. B. HERBERMAN.
"Delayed cutaneous hypersensibility reactions to membrane extracts of hyman tumour cells".
Clin. exp. Immunol. 1971, 9, 45-56.

(22) - Eduardo RODRIGUEZ PARADISI, M.D., Yolanda P. de BONAPARTE, m.D., and Marcos Carlos MORGEN-FELD M.D.
"Response in two groups of anergic patients to the transfer of leukocytes from sensitive donors".
The New. England J. of medicine
Ap. 17, 1969, vol. 280, N° 16.

7...

(23) - RENAUD M.
"La cuti réaction à la tuberculine chez les cancéreux"
Bull. Soc. med. Hôp. Paris, 1926" 50, 1441.

(24) - Alex. C. SOLOWEY M.D. and Felix T. RAPAPORT, M.D.
"Immunologic responses in cancer patients".
Surgery, Gynecology and obstetrics octobre 1964
Vol. 121, 756-760.

(25) - Mark SILK
"Effect of plasma from patients with carcinome on in vitro lymphocyte transformation".
Cancer , vol. 20" N°12, Dec; 1967.

(26) - SULZBERGER M.B., ROSTENBERG A. Jr.
"Acquired specific supersentitivity (allergy) to simple chemicals"
IV. A method of experimental sensitization ; and demonstration of increased susceptibility in individuals with eczematous dermatitis of the contact type".
J. Immunol. 36, 17-27, 1939.

(27) - J.W. THOMAS, Donna CLEMENTS and S. GRZYBOWSKI
"In vitro lymphocyte responses and skin test reactivity following BCG vaccination"
Clin. Exp. Immunol. 1971, 9 611-623.

(28) - WOODRUFF M. F.A.
"Immunological aspects of cancer".
Lancet 1964, 2, 7354. 265.